



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Doenças Infecciosas

***Streptococcus agalactiae*: um caso de meningite e endocardite num homem adulto**

João Guilherme do Patrocínio Guerreiro da Silva

MAIO'2017

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Doenças Infecciosas

***Streptococcus agalactiae*: um caso de meningite e endocardite num homem adulto**

João Guilherme do Patrocínio Guerreiro da Silva

Orientado por:

Dra. Alexandra Zagalo

MAIO'2017

RESUMO

Streptococcus agalactiae não é um organismo desconhecido da maioria dos médicos e estudantes de medicina. Contudo, a sua importância é quase sempre pensada apenas no contexto da ginecologia e obstetrícia: infeções da mãe e do recém-nascido durante o período perinatal. Nos países desenvolvidos, nos últimos 20 anos, devido à forte aposta em programas de rastreio pré-natal de rotina nas grávidas, o número de casos de infeção em recém-nascidos diminuiu, sendo o grupo dos adultos o que representa a maior proporção de doença invasiva atualmente. É uma importante mudança de paradigma para a qual os profissionais de saúde devem estar alertados.

Apresenta-se o caso de um homem adulto que desenvolveu um quadro de meningite e endocardite por *Streptococcus agalactiae*. São também abordados conceitos teóricos no campo da epidemiologia, fatores de risco, microbiologia e abordagem terapêutica. O interesse deste trabalho reside na conjugação de duas entidades clínicas, meningite e endocardite, por *Streptococcus agalactiae* no adulto não grávido.

Palavras chave: *Streptococcus agalactiae*, adulto, meningite, endocardite

ABSTRACT

Streptococcus agalactiae is not an unknown entity for most physicians and medical students. However, its importance is mainly considered in an obstetrics and gynecology setting: infections of the mother and the newborn during the perinatal period. Fortunately, since the widespread institution of prenatal screening in developed countries in the last 20 years, the incidence of neonatal infection has fallen; due to this fact, adults now account for a larger proportion of invasive disease than do newborns. This represents an important paradigm shift, of which health care professionals should be aware.

We report a case of an adult male who presented with meningitis and endocarditis caused by *Streptococcus agalactiae*. Important concepts regarding epidemiology, risk factors, microbiology and management approach are also discussed. This work aims at exploring the conjugation of two clinical entities, meningitis and endocarditis, caused by *Streptococcus agalactiae* in the non pregnant adult.

Keywords: *Streptococcus agalactiae*, adult, meningitis, endocarditis

O Trabalho Final exprime a opinião do autor e não da Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa. Os dados do doente foram recolhidos sob anonimato.

ÍNDICE

RESUMO.....	1
ABSTRACT.....	1
ÍNDICE.....	2
AGRADECIMENTOS.....	3
LISTA DE ABREVIATURAS.....	4
ESTREPTOCOCO DO GRUPO B – GENERALIDADES.....	5
ESTREPTOCOCO DO GRUPO B EM ADULTOS.....	5
Epidemiologia.....	6
Fatores de Risco.....	6
Colonização.....	7
Síndrome e Locais de Infecção.....	8
Recorrência.....	11
Microbiologia.....	12
Tratamento.....	13
CASO CLÍNICO.....	14
DISCUSSÃO.....	18
ÍNDICE DE FIGURAS.....	20
ÍNDICE DE TABELAS.....	20
BIBLIOGRAFIA.....	21

AGRADECIMENTOS

À Dra. Alexandra Zagalo por ter aceitado ser minha orientadora e por todo o apoio, disponibilidade e paciência ao longo da realização deste trabalho final.

À Clínica Universitária de Doenças Infecciosas, dirigida pela Prof^a. Doutora Emília Valadas, por ter disponibilizado orientação e recursos de apoio na elaboração deste trabalho.

Ao doente, cujos dados clínicos foram a base deste trabalho.

À minha família e amigos, pelo apoio constante ao longo destes seis anos.

LISTA DE ABREVIATURAS

CFU – Colony forming units

EGA – Estreptococo do Grupo A

EGB – Estreptococo do Grupo B

INR – International normalized ratio

LCR – Líquido cefalorraquidiano

PCR – Proteína C reativa

TC – Tomografia computadorizada

ESTREPTOCOCO DO GRUPO B - GENERALIDADES

O microorganismo Estreptococo do grupo B (EGB) também conhecido como *Streptococcus agalactiae*, é um coco Gram-positivo, inicialmente identificado em animais domésticos, responsável por mastite em vacas. A colonização vaginal assintomática foi pela primeira vez identificada em 1935 mas apenas na década de sessenta começaram a surgir na literatura médica os primeiros casos documentados de sépsis por *S. agalactiae* em recém-nascidos [1, 2]. Este organismo coloniza frequentemente os tratos genital e gastrointestinal e é uma importante causa de doença nos seres humanos.

A singularidade das características clínicas e epidemiológicas da doença torna pertinente dividir os doentes afetados em três grupos distintos: recém-nascidos, mulheres grávidas e adultos não-grávidos.

Apesar de ser relativamente raro, desde os anos 70 que EGB é reconhecido como uma das mais importantes causas de morbidade e mortalidade infecciosa neonatal nos países desenvolvidos [3]. No recém-nascido a infecção pode ser adquirida *in utero* ou, mais frequentemente, aquando da passagem através da vagina durante o parto, podendo ser caracterizada por início precoce (até ao sexto dia) e início tardio (após o sexto dia). Os casos de início precoce apresentam sintomatologia habitualmente dentro das primeiras doze horas de vida, sendo as principais manifestações a bacteriemia sem foco, sépsis, pneumonia e meningite. As infeções de início tardio, manifestam-se do sexto dia aos três meses de idade e caracterizam-se na maioria das vezes por bacteriemia sem foco, no entanto quadros de meningite e infeções focais são também possíveis. Desde que foi instituído nos anos 90, o rastreio pré-natal de rotina nas grávidas permitiu reduzir a incidência de infecção neonatal de ~2-3 para ~0,6 casos por 1000 nados vivos [4]. A mortalidade nas crianças afetadas também diminuiu para menos de cinco por cento devido à rapidez no diagnóstico e melhoria do tratamento. Apesar disso, 15% a 30% dos recém-nascidos que sobrevivem a meningite de início precoce sofrem graves sequelas neurológicas como surdez, cegueira e atraso neurocognitivo [5]. Nas mulheres grávidas este agente é uma causa frequente de infecção do trato urinário (habitualmente bacteriúria assintomática), corioamnionite, endometrite pós-parto e bacteriemia pós-parto. São situações cuja incidência tem também vindo a diminuir, sendo o prognóstico excelente nas mulheres afetadas. Durante o mesmo período, a infecção nos adultos com fatores de risco

Streptococcus agalactiae: um caso de meningite e endocardite num homem adulto

aumentou, representando atualmente uma proporção de doença invasiva superior à dos recém-nascidos [6].

Infeções em adultos têm vindo a ser cada vez mais reconhecidas como causas de bacteriemia sem foco, sépsis, infeções de tecidos moles, entre outros. É este grupo de doentes que este trabalho pretende abordar em maior detalhe.

ESTREPTOCOCO DO GRUPO B EM ADULTOS

Epidemiologia

Em comparação com a infeção em mulheres grávidas, este grupo epidemiológico caracteriza-se por ser composto sobretudo por pessoas de idade avançada e com doenças crónicas debilitantes de base, sendo a mortalidade substancialmente elevada nesta população.

A incidência anual de infeção está estimada em cerca de quatro a oito casos por cada 100,000 habitantes [7]. Tem sido observado um ligeiro aumento da incidência ao longo do tempo, sendo cada vez mais frequentes as infeções articulares, ósseas, de tecidos moles e pele, particularmente nos indivíduos com idade superior a 40 anos [8]. A incidência vai aumentando com o avanço da faixa etária, chegando mesmo até aos 26 casos por 100,000 nos doentes com mais de 60 anos [9]. Tal, associado aos ganhos conseguidos pela prevenção de doença nos recém-nascidos e mulheres grávidas, tornou os adultos com fatores de risco o grupo em que a infeção por EGB é mais comum, representando atualmente mais de dois terços dos casos de infeção invasiva e 90% da mortalidade. A taxa de mortalidade para indivíduos afetados com idade superior a 65 anos é cerca de 13% [10].

Fatores de Risco

Os fatores de risco identificados são sobretudo associações com doenças crónicas. As patologias concomitantes mais comuns são cirrose hepática, diabetes mellitus, acidente vascular cerebral, cancro da mama, úlceras de decúbito e bexiga neurogénica [11]. O mecanismo que possibilita a invasão bacteriana não é claro, mas pensa-se ser uma associação entre algum grau de depressão do sistema imunitário presente nas várias doenças acima mencionadas e perda de proteção de barreira num local cronicamente colonizado.

Não parecem existir diferenças no número de casos registados de infeção por EGB entre homens e mulheres, considerando a população dos adultos não-grávidos.

Os indivíduos de raça negra apresentam incidência superior relativamente aos de raça branca, contudo pensa-se que tal não esteja relacionado com mecanismos biológicos específicos mas sim com características sócio-económicas desse grupo [12].

Colonização

EGB já foi identificado em culturas do reto, vagina, colo do útero, uretra, pele e faringe. Com o objetivo de diminuir a mortalidade neonatal associada a EGB, foi sobre as mulheres em idade fértil que ao longo dos anos se recolheu mais informação sobre a colonização por este organismo. Esta população tem culturas retais e vaginais positivas em cinco a 40% dos casos, sendo mais frequente nas mulheres com mais do que um filho, mulheres mais jovens e mulheres de raça negra [13]. A presença de bacteriúria assintomática durante a gravidez é um forte marcador de colonização genital com elevada densidade de microorganismos, representando por si só indicação para antibioterapia periparto. Nos homens, 10 a 25% tem o organismo presente no trato gastro-intestinal, sendo a colonização da orofaringe mais elevada em homens que têm sexo com homens [14].

No que respeita a população geriátrica, cerca de 12% das mulheres e homens idosos saudáveis estão colonizados. Os funcionários de lares da terceira idade têm culturas retais positivas mais frequentemente que a população geral [15].

Curiosamente, apesar de os diabéticos representarem um dos grupos em que a infeção invasiva por EGB é mais comum, estão registadas taxas inferiores de colonização comparativamente aos não-diabéticos [16].

Múltiplos parceiros e relações sexuais frequentes levam a alteração da flora microbiológica da vagina conduzindo a um aumento do risco de colonização vaginal ao longo do tempo. No entanto também há evidência de que EGB possa ser um organismo de transmissão sexual: num estudo que procurou associações entre colonização por EGB e possível transmissão sexual em casais heterossexuais, registou-se a presença da bactéria em um ou mais locais em 34% das mulheres e 20% dos homens jovens a viver em dormitórios universitários [17]. No mesmo estudo, os indivíduos com vida sexual ativa tinham taxas de colonização duas vezes superiores aos que não tinham vida sexual ativa. Particularmente, o sexo oral homem-mulher mostrou aumentar o risco de co-colonização pela mesma estirpe de EGB.

Síndromes e Locais de Infecção

Pele e tecidos moles

As infecções da pele e tecidos moles representam cerca de 15 a 40% dos episódios de doença por EGB nos adultos, sendo o tipo de infecção local mais frequente [12, 18]. Nas pessoas mais velhas são mais comuns os fatores de risco como a diabetes, enquanto a infecção nos mais novos surge muitas vezes na sequência de trauma *minor*. As manifestações descritas são celulite, úlceras de decúbito e ulceração do pé diabético, abscessos, fascíte necrotizante, balanite, e infecções pós-esternotomia para *bypass* coronário [14].

A celulite é o quadro mais comum e pode ocorrer com associação a corpos estranhos como implantes de pênis ou mama [14]. Outros fatores que conferem pré-disposição são radiação, dermatite crónica, insuficiência vascular e linfedema [19]. Estão descritos na literatura episódios de sépsis pós-coito por EGB com celulite da coxa em mulheres com colonização vaginal e fatores de risco [20].

A fascíte necrotizante por EGB pode surgir por vezes com associação à síndrome do choque tóxico [21].

Bacteriemia Sem Foco

A bacteriemia sem foco, ou bacteriemia primária, origina um quadro de febre, calafrios e alteração do estado mental com isolamento de EGB no sangue, não se encontrando evidente um ponto de partida da infecção. Representa 30 a 40% dos casos de infecção pelo organismo nos adultos tendo uma taxa de mortalidade extremamente elevada (20 a 60%) [12, 18]. Na maioria das situações estas infecções são nosocomiais e em grande parte delas a mortalidade é atribuída à doença de base [22]. Nos sobreviventes a recorrência de doença é comum, sendo muitas vezes possível identificar um foco infeccioso como endocardite ou osteomielite [23].

Trato Urinário

As infecções do trato urinário correspondem a 5-15% dos casos de doença por EGB e ocorrem sobretudo nas faixas etárias avançadas [10, 12, 18]. Cistite (~80%) e pielonefrite (~20%) são mais comuns, seguindo-se epididimite, uretrite e prostatite [24, 25]. Clinicamente, o quadro é idêntico às infecções causadas por outros organismos mais comuns como *Escherichia coli*, e a definição de cultura positiva na urina é a também a mesma ($\geq 10^5$ CFU/mL).

Num estudo sobre infecções urinárias em população não obstétrica, EGB foi encontrado em cerca de dois por cento das culturas [26]. A maioria dos casos registou-se em mulheres com cálculos renais ou alterações urinárias anatómicas que condicionam o normal fluxo de urina.

Resistência à terapêutica ou reinfeção pode ocorrer e é habitualmente devido a persistência de colonização entérica ou vaginal.

Vias Respiratórias

Segundo a literatura, seis a 12% dos casos de doença invasiva por EGB são de pneumonia [12, 18]. As doenças de base mais frequentemente presentes nos adultos com pneumonia por EGB são diabetes e doença neurológica. A descrição clássica é a de doentes idosos acamados, com febre, leucocitose e hipoxemia à temperatura ambiente, com presença de infiltrados lobares ou bilaterais na radiografia torácica. Neste contexto, o desenvolvimento de empiema pleural é comum. Na maioria destes casos, constata-se que as infecções são polimicrobianas, sendo a associação mais frequente com *Staphylococcus aureus*. A mortalidade dos doentes com pneumonia por EGB varia de 30 a 85% [11, 22].

Ossos e Articulações

Dois a 15% dos estudos acerca de doença invasiva por EGB mostram envolvimento dos ossos e articulações, nomeadamente osteomielite e artrite séptica [2, 18].

A artrite por EGB é mais comum nas mulheres e pode ocorrer espontaneamente ou após intervenção cirúrgica, tendo como apresentação característica febre e dor à mobilização articular. A maioria dos casos é registada na sequência de intervenção ortopédica (~75%), nomeadamente artroplastia, ocorrendo sobretudo três ou mais meses após a cirurgia, habitualmente com associação a comorbilidades [27]. O tratamento apenas com antibioterapia mostra-se muitas vezes insuficiente, sendo necessário proceder a desbridamento cirúrgico e, dependendo da gravidade do quadro, substituição do implante. Relativamente às infecções em articulações não protésicas as mais frequentes são, por ordem crescente, sacro-iliacas, esternoclaviculares, coxo-femorais, escápulo-humerais e joelhos [28]. Habitualmente a infeção é monoarticular, contudo um terço dos doentes apresenta-se com mais do que uma articulação afetada. Nos doentes com um quadro poliarticular é frequente

encontrar um foco de EGB não-articular, como infecção urinária, celulite ou osteomielite. Cerca de dois terços dos doentes tem fatores de risco como diabetes, neoplasias malignas ou doença hepática crônica.

A osteomielite tem quase sempre como base um foco infeccioso adjacente como artrite que, na sequência de doença vascular periférica ou cirurgia, sofre extensão aos tecidos ósseos vizinhos. Dentro do grupo das infecções osteoarticulares a coluna vertebral é das mais afetadas, enquanto o envolvimento dos pés é observado sobretudo em indivíduos diabéticos [29]. Ao contrário do que acontece na artrite, a maioria dos doentes com osteomielite por EGB apresenta-se sem febre. Cerca de um quarto das infecções são polimicrobianas, sendo *Staphylococcus aureus* a bactéria mais frequentemente isolada. O tratamento, tal como na artrite, passa por antibioterapia e cirurgia. Alguns doentes com doença vascular avançada acabam por necessitar de amputação.

Endocardite

Dois a nove por cento das infecções por EGB atingem o coração, habitualmente as válvulas cardíacas, embora também estejam registados casos de pericardite [12, 18, 30]. A endocardite tem um quadro clínico bastante mais agressivo em comparação com os organismos mais comuns, registando-se taxas de mortalidade entre os 35 e 50% [31]. Antes da existência de antibióticos a incidência era superior nas mulheres grávidas e no período peri-parto, contudo atualmente é semelhante em ambos os sexos e mais comum em indivíduos mais velhos (idade média de 50 anos) [32].

A válvula mitral é a mais afetada (48%), no entanto qualquer uma pode estar comprometida [33]. O envolvimento da válvula tricúspide é típica dos utilizadores de drogas injetáveis. Válvulas protésicas, doença aterosclerótica ou história de febre reumática com envolvimento valvular e prolapso mitral são condições que aumentam o risco de endocardite por EGB.

Alguns grupos defendem que, para além de antibioterapia, deve ser ponderada cirurgia precoce perante um quadro de endocardite por EGB de forma a prevenir a destruição das válvulas e o desenvolvimento de complicações sérias como a embolia séptica [34].

Sistema nervoso central

As infecções do sistema nervoso central por EGB representam aproximadamente quatro por cento dos casos de doença invasiva por este organismo e um por cento de todos os casos de meningite [12, 18]. A incidência é igual em ambos os sexos e parece não ser superior em doentes imunocomprometidos. Por razões desconhecidas, o número de casos registados de meningite por EGB está a aumentar do Sudeste asiático [35]. A mortalidade ronda os 27% mas sobe para 56% nos doentes com idade igual ou superior aos 65 anos [36].

Para além dos fatores de risco já discutidos anteriormente, na meningite destacam-se situações de possível disrupção das meninges, como por exemplo sinusite crónica e cirurgias cranianas prévias. Existem casos descritos na literatura de meningite por EGB na sequência de aborto eletivo [37].

Constituem fatores de prognóstico negativo a idade avançada e o desenvolvimento de complicações graves como choque séptico ou coma. A sequela neurológica mais comum é a surdez, registada em sete por cento dos sobreviventes [14].

Outros locais de infeção

Infeções oculares como a queratite ou a endoftalmite podem ser causadas por EGB, isolado ou em infeção polimicrobiana, tipicamente por via hematogénea. Embora raras, são situações de péssimo prognóstico e resistentes a terapêutica agressiva. O organismo danifica gravemente as superfícies oftálmicas levando a perda da perceção luminosa em metade dos casos [38].

Outras infeções descritas mas pouco comuns causadas por EGB incluem infeção da supraglote [39], abscesso hepático e peritonite [40] e a síndrome do choque tóxico [21].

Recorrência

Num estudo que seguiu durante um ano doentes adultos que sobreviveram a um primeiro episódio de infeção por EGB verificou-se que quatro por cento desenvolviam nova doença [23]. A idade média destes doentes era de 60 anos e todos tinham doenças debilitantes de base (lupus eritematoso sistémico, insuficiência renal, doença pulmonar obstrutiva crónica, cirrose, doença neurológica, doença pulmonar obstrutiva crónica). O intervalo médio entre os episódios de bacteriemia foi de 24

semanas. Contudo observou-se que este intervalo era mais curto quando os isolamentos sucessivos eram de EGB da mesma estirpe (14 dias). Quando nos isolamentos sucessivos era identificada uma estirpe diferente, o intervalo era mais longo (43 semanas). Muitos doentes cujo primeiro diagnóstico foi de bacteriemia primária apresentavam quadros de infecção focal nos episódios seguintes.

Mais recentemente, num estudo conduzido em Taiwan observaram-se taxas de recorrência superiores ao que anteriormente era conhecido (9.3%) [41]. Nesta população o trato urinário era o local mais comum, sendo o serotipo V o mais frequentemente isolado. Pensa-se que as recorrências tenham origem da soma de várias variáveis como a contínua colonização urinária ou gastrointestinal, tratamento ineficaz do primeiro episódio ou reinfeção através de um contacto.

Microbiologia

EGB é um coco Gram-positivo que forma cadeias curtas nas amostras clínicas e cadeias longas em cultura, características que tornam impossível a sua distinção de *Streptococcus pyogenes* na coloração Gram. Esta bactéria cresce muito facilmente em meio de cultura enriquecido. As colónias são extensas, apresentando uma zona estreita de β -hemólise, ao contrário das colónias de *Streptococcus pyogenes*. Estima-se que cerca de um a dois por cento das estirpes são não-hemolíticas, embora a verdadeira prevalência possa ser superior, uma vez que não é habitual realizar-se a identificação do antígeno do grupo B para as estirpes não-hemolíticas [5].

As estirpes podem ser caracterizadas com base em três marcadores serológicos: (1) o antígeno específico do grupo: o polissacarídeo B da parede celular (sistema de Lancefield), (2) nove polissacarídeos capsulares tipo-específicos (Ia, Ib, II-VIII); (3) proteínas de superfície (sendo a mais comum o antígeno c). Os polissacarídeos tipo-específicos têm relevância epidemiológica uma vez que os serotipos Ia, Ib, II, III e V são os responsáveis por colonização e doença. Os serotipos mais frequentemente associados a doença de início precoce no recém-nascido são o Ia (35-40%), III (30%) e V (15%). O serotipo III é o maior responsável pela doença de início tardio no recém-nascido. Em relação ao adulto, os serotipos mais prevalentes são o Ia e o V.

O fator de virulência mais importante de EGB é a cápsula polissacarídica, resistente à atividade fagocítica dos neutrófilos e macrófagos. Os anticorpos contra os

antígenos capsulares tipo-específicos são protetores. Na ausência de anticorpos maternos, o recém nascido encontra-se em risco de desenvolver infecção.

Além da cápsula, outro fator de virulência importante de EGB é o ácido siálico. Os polissacarídeos capsulares tipo-específicos Ia, Ib e II têm um resíduo terminal de ácido siálico. Este componente tem capacidade de inibir a via alternativa do complemento, interferindo assim com a fagocitose destas estirpes.

O complemento está implicado na eliminação da bactéria, e tem um papel especialmente importante nos tipos Ia, III e V. Este mecanismo explica em parte a vulnerabilidade dos recém nascidos colonizados, principalmente prematuros: têm níveis fisiológicos de complemento baixos e os neutrófilos ainda não possuem recetores para o complemento ou para o fragmento Fc dos anticorpos IgG.

Os estudos no campo da genética permitiram identificar sequências genómicas de EGB cuja análise poderá, no futuro, expandir o conhecimento acerca dos mecanismos fisiopatológicos da infecção e eventual desenvolvimento de vacinas [42].

Tratamento

A penicilina G constitui a base do tratamento da infecção por EGB. Nas infeções menos graves, penicilinas ou cefalosporinas orais podem ser usadas. Comparativamente a EGA, o organismo EGB é menos sensível à penicilina e habitualmente necessita de doses superiores. Os adultos com infeções localizadas (abscessos, pneumonia, pielonefrite) devem ser tratados com cerca de 12 milhões de unidades de penicilina G por dia. Para infeções mais graves como endocardite ou meningite são indicadas doses de 18 a 24 milhões de unidades por dia em tomas divididas [6]. EGB é intrinsecamente resistente ao trimetoprim-sulfametoxazol, e cada vez mais são registadas resistências aos macrólidos, tetraciclina e clindamicina, pelo que estes agentes não devem ser usados no tratamento empírico. Para doentes alérgicos à penicilina, a vancomicina é uma alternativa aceitável [43].

Relativamente à duração da terapêutica são recomendados 10 dias para bacteriemia, pneumonia e pielonefrite; no mínimo 14 dias para infeções dos tecidos moles ou meningite; no mínimo quatro semanas para o tratamento de osteomielite, endocardite ou ventriculite [14]. Devido à ação sinérgica com a penicilina, é legítimo adicionar um aminoglicosídeo, tipicamente a gentamicina, para tratar endocardite durante as duas primeiras semanas de antibioterapia.

CASO CLÍNICO

Doente do sexo masculino, 37 anos de idade, melanodérmico, natural de Angola, a residir em Portugal há cerca de 14 anos, trabalhador em entreposto de alfândega, recorreu ao serviço de urgência com queixas de febre e cefaleias.

A febre com três dias de evolução, era acompanhada de mialgias e calafrios, cedia à toma de paracetamol e não tinha predomínio de horário. No dia do internamento refere início súbito de cefaleias holocranianas de intensidade crescente, acompanhadas de fotofobia e cervicalgia intensa, tendo a manutenção das queixas motivado a recorrência ao serviço de urgência.

Entre os antecedentes pessoais salientava-se malformação urológica congénita complicada de estenose uretral com cirurgias prévias de correção em Angola e várias infeções urinárias de repetição em contexto de retenção urinária (último isolamento cinco meses antes de *Streptococcus agalactiae*).

Na admissão apresentava-se vígil, orientado e colaborante, temperatura timpânica de 38,6°C, frequência cardíaca de 102 bpm, pressão arterial de 129/76 mmHg, saturação de O₂ de 98% em ar ambiente e frequência respiratória de 18 ciclos/minuto. No exame físico salientava-se Glasgow de 15, rigidez da nuca, sem sinais focais.

Os exames laboratoriais de rotina mostraram hemoglobina de 13,2 g/dL; leucócitos $6,62 \times 10^9$ células/L, neutrófilos 82.8%; proteína C reativa 16,3 mg/dL; ureia 35mg/dL; creatinina 0,86 mg/dL; sódio 137 mmol/L; potássio 4,4 mmol/L; glicose 116 mg/dL e urina II sem alterações.

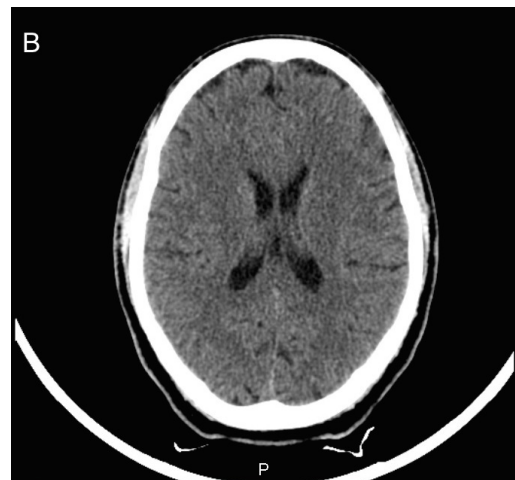


Figura 1 – Exames de imagem na admissão. A- Radiografia do tórax antero-posterior; B- Tomografia computadorizada crânio-encefálica. Exames sem alterações relevantes.

Relativamente aos exames de imagem, a tomografia computadorizada (TC) crânio-encefálica não revelou alterações sugestivas de hipertensão intracraniana, e a radiografia do tórax também não mostrou alterações de relevo. O líquido céfalo-raquidiano (LCR) obtido por punção lombar apresentava-se turvo, xantocrômico, com nível aumentado de proteína (205 mg/dL), baixo nível de glicose (41 mg/dL) e aumento do número das células (PMN > 1000 células/ μ L). Admitido o diagnóstico de meningite purulenta foi instituída antibioterapia empírica com ceftriaxone após colheita de sangue, urina e LCR para exame cultural.

Durante o internamento o doente manteve-se hemodinamicamente estável, sub-febril, com melhoria neurológica progressiva, diminuição da intensidade e frequência das cefaleias e desaparecimento progressivo dos sinais meníngeos (tendo estes ficado ausentes após o quinto dia de antibioterapia. Foi identificado *Streptococcus agalactiae* na cultura do LCR e em duas hemoculturas, tendo sido ajustada a terapêutica para antibioterapia dirigida com penicilina.

Ao quinto dia de internamento detetou-se na auscultação cardíaca um sopro *de novo* diastólico, intermitente, de grau II-III/IV, audível nos focos aórtico e mitral, sem irradiação à axila ou vasos do pescoço. Foi realizado ecocardiograma transtorácico que mostrou válvula aórtica com imagem ecogénica e regurgitação de grau moderado/grave, parâmetros que suportavam o diagnóstico de endocardite. Nesta altura, à antibioterapia com penicilina foi adicionada gentamicina devido ao efeito sinérgico.

Variável	Referência, adultos	Admissão	16º dia	20º dia (após punção supra-púbica)	Alta
Hemoglobina (g/dL)	13.0-17.5	13.2	13.6	13.3	10.9
Hematócrito (%)	40.0-50.0	39.3	43.2	40.1	33.7
Leucócitos (por mm ³)	4.0-11.0	6.62	6.52	4.35	3.48
Contagem diferencial (%)					
Neutrófilos	40-62	82.8	65.1	48.7	59.5
Linfócitos	27-40	9.4	31.0	37.4	22.8
Monócitos	4-11	6.6	2.8	10.3	11.9
Eosinófilos	0-8	0.9	0.8	3.2	5.0
Basófilos	0-3	0.3	0.3	0.4	0.8
Plaquetas (por mm ³)	150-450	172	282	221	418
Proteína C reativa (mg/dL)	< 0.5	16.3	17.9	5.04	2.15
Sódio (mmol/L)	135-145	137	138	136	139

Potássio (mmol/L)	3.5-5.1	4.4	3.8	4.4	4.3
Cálcio (mg/dL)	8.6-10.2	9.3	9.1	9.6	10.3
Glucose (mg/dL)	70-110	116	68	90	93
Ureia (mg/dL)	10-50	35	28	29	32
Creatinina (mg/dL)	0.7-1.3	0.86	1.17	0.80	0.77

Tabela 1 – Avaliação analítica em diferentes dias do internamento

Em internamento manteve débito urinário diminuído com jato escasso, sendo que ao décimo sexto dia, sob antibioterapia dirigia para a endocardite infecciosa e meningite bacteriana por *Streptococcus agalactiae* (décimo sexto dia de penicilina e décimo primeiro dia de gentamicina), iniciou um quadro febril com calafrios, agravamento da função renal, subida de PCR e urina turva, sugestivo de sépsis por agente não coberto pelos antibióticos em curso, que se assumiu como tendo ponto de partida urológico. Perante este quadro, foram obtidas duas hemoculturas com uma hora de intervalo, tendo a terapêutica sido substituída por meropenem em dose meníngea, que viria a cumprir por 12 dias. Por impossibilidade de algaliação devido à estenose uretral, foi também realizada punção supra-púbica de longa duração, tendo sido colhida amostra de urina para urocultura por esta via, já após ter iniciado meropenem. Após o procedimento, sob antibioterapia de largo espectro, verificou-se melhoria sintomática, com poliúria marcada e necessidade de reposição vigorosa de fluidos por via endovenosa, com balanços hídricos progressivamente menores ao longo do internamento. Os exames culturais desta fase revelaram-se negativos. Perante melhoria clínica e laboratorial, descida dos parâmetros inflamatórios e manutenção do débito urinário, continuou o tratamento com penicilina (antibioterapia dirigia para EGB).

Os dados ecocardiográficos foram posteriormente complementados com ecocardiografia transesofágica que veio confirmar a presença de uma vegetação na válvula aórtica a condicionar regurgitação moderada, sem evidência de insuficiência cardíaca. Os métodos de imagem e a avaliação clínica reuniam critérios de indicação cirúrgica para substituição da válvula aórtica por prótese valvular mecânica. Relativamente à ponderação dos riscos cirúrgicos, foi atribuído um baixo risco de bacteriemia/processo infeccioso sistémico com focalização em válvula mecânica com ponto de partida urológico. A cirurgia e o período pós-operatório decorreram sem

intercorrências. Manteve-se anticoagulado com antagonista da vitamina K (Varfarina) para valores-alvo de INR entre 2,5-3,5.

Foram cumpridos 48 dias de antibioterapia anti-estreptocócica, terminada no período pós-operatório (40 dias de penicilina intercalados com 12 dias de meropenem em dose meníngea).

No restante internamento verificou-se apirexia mantida, diminuição da intensidade e frequência da toracalgia e descida progressiva de parâmetros inflamatórios. Os exames culturais de sangue e urina revelaram-se negativos. À data da alta, os exames laboratoriais mostravam hemoglobina 10,9 g/dL; leucócitos $3,48 \times 10^9$ células/L, neutrófilos 59,5%; proteína C reativa 2,15 mg/dL; ureia 32 mg/dL; creatinina 0,77 mg/dL; sódio 139 mmol/L e potássio 4,3 mmol/L.

Foi dada alta 2 meses após a admissão, tendo ficado medicado com Varfarina e analgésicos. O doente foi alertado acerca da importância do *follow up* em consulta, profilaxia da endocardite bacteriana quando submetido a procedimentos de risco e controlo do INR. Posteriormente foi realizada correção cirúrgica da estenose uretral, tendo-se obtido resolução do quadro de infeções urinárias recorrentes.

DISCUSSÃO

Estreptococo do Grupo B é uma entidade classicamente associada a infeções neonatais e de mulheres durante o período peri-parto. Este trabalho pretende alertar para a raridade e particularidades desta etiologia no adulto não grávido como causa de meningite e endocardite.

Dentro do grupo epidemiológico em causa, habitualmente constituído por pessoas de idade avançada e com doenças crónicas de base como a diabetes, o caso apresentado é singular na medida em que o doente não se encaixa nesse perfil de risco mais característico. Trata-se de um homem relativamente jovem (37 anos), cujos fatores de risco identificáveis para infeção por EGB são a malformação urológica congénita, isolamento anterior do organismo em contexto de infeção urinária e raça negra.

Apesar de ter sido submetido a correção cirúrgica no passado, as recorrentes infeções urinárias por EGB revelam que ainda existe algum grau de disfunção anatómica do trato urinário, condicionando obstrução e criando um foco que permite que o organismo cresça a uma velocidade superior à qual o sistema imunitário tem capacidade de o eliminar. Os vários cursos de antibioterapia parecem conseguir controlar a infeção mas acabam por revelar-se ineficazes na eliminação definitiva da bactéria. Outra possibilidade é que o organismo seja de facto eliminado, ocorrendo reinfeção por transmissão sexual.

O doente apresentou-se inicialmente com um quadro clássico de meningite, mais tarde diagnosticando-se também endocardite. Nas hemoculturas e cultura do líquido céfalo-raquidiano isolou-se EGB. Tendo em conta o contexto atrás descrito, é legítimo atribuir como ponto de partida infeccioso o trato urinário.

Apesar de só ao quinto dia se ter registado a presença de um sopro cardíaco, tal não garante a inexistência de endocardite aquando da admissão hospitalar: o sopro podia ser muito ténue ou ainda inaudível, rapidamente evoluindo de acordo com a rápida progressão da endocardite. Uma sequência possível dos acontecimentos é ter ocorrido disrupção endotelial levando a bacteriemia sistémica com ponto de partida urinário, endocardite e meningite por embolia séptica.

O tratamento deste doente consistiu em 40 dias de penicilina intercalados com 12 dias de meropenem em dose meníngea. Após o diagnóstico de endocardite, devido à sua ação sinérgica com a penicilina, foi também usada gentamicina no período

inicial do tratamento (desde o diagnóstico de endocardite até à substituição da antibioterapia por meropenem).

O tratamento em curso foi alterado para meropenem durante o período em que, já sob antibioterapia, o doente iniciou um quadro de sépsis com provável ponto de partida urológico. Tal sugeria uma nova infeção por um organismo Gram-negativo não coberto pela penicilina e gentamicina, tornando imperativa a instituição deste β -lactâmico de largo espetro. Uma vez que o doente tinha meningite, o meropenem foi administrado em dose meníngea: 2 gramas por via endovenosa de 8 em 8 horas. Usando esta estratégia, apenas com o meropenem, foi possível continuar o tratamento da meningite e ao mesmo tempo cobrir o novo organismo Gram-negativo que teria dado origem ao quadro de sépsis.

Na totalidade foram cumpridos 48 dias de antibioterapia anti-estreptocócica, terminada no período pós-operatório (40 dias de penicilina intercalados com 12 dias de meropenem em dose meníngea). Foram portanto respeitadas as recomendações terapêuticas acima referidas (no mínimo 14 dias para meningite e no mínimo 4 semanas para endocardite).

Após alta, o doente foi mais tarde submetido a cirurgia urológica e durante os meses de *follow up* manteve débito urinário normal, não se verificando mais episódios de infeção, o que mais uma vez suporta a mal formação do trato urinário como causa primária de todo o quadro clínico.

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 – Exames de imagem na admissão. A- Radiografia do tórax antero-posterior; B- Tomografia computadorizada crânio-encefálica na admissão.....	14
--	----

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1 – Avaliação analítica em diferentes dias do internamento.....	15
--	----

BIBLIOGRAFIA

1. Lancefield RC, Hare R. (1935) The serological differentiation of pathogenic and non-pathogenic strains of hemolytic streptococci. *J Exp Med* 61:335–349
2. Eickhoff TC; Klein JO; Kathleen Daly A; David Ingall; Finland M. (1964) Neonatal Sepsis and Other Infections Due to Group B Beta-Hemolytic Streptococci. *N Eng J Med* 271:1221–1228
3. Goldman, Lee, and Andrew I. Schafer. (2016) Non Pneumococcal Streptococcal Infections and Rheumatic Fever. In: Goldman-Cecil medicine. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders, pp. 1910-1911. Print.
4. Gilbert R. (2004) Prenatal screening for group B streptococcal infection: Gaps in the evidence. *Int J Epidemiol* 33:2-8.
5. Murray, Patrick R., Ken S. Rosenthal, and Michael A. Pfaller. (2016) Streptococcus and Enterococcus. In: Medical Microbiology. Philadelphia, PA: Elsevier, pp. 192-194. Print.
6. Kasper, Dennis L., et al. (2015) Streptococcal Infections. In: Harrison's principles of internal medicine. New York: McGraw Hill Education, pp. 969-970. Print.
7. Skoff TH, Farley MM, Petit S, et al. (2009) Increasing burden of invasive group B streptococcal disease in nonpregnant adults, 1990-2007. *Clin Infect Dis* 49:85.
8. Smith EM, Khan MA, Reingold A, Watt JP. (2015) Group B streptococcus infections of soft tissue and bone in California adults, 1995-2012. *Epidemiol Infect* 143:3343.
9. Phares CR, Lynfield R, Farley MM, et al. (2008) Epidemiology of invasive group B streptococcal disease in the United States, 1999-2005. *JAMA* 299:2056.
10. Edwards MS, Baker CJ. (2005) Group B streptococcal infections in elderly adults. *Clin Infect Dis* 41:839.
11. Jackson LA, Hilsdon R, Farley MM, et al. (1995) Risk factors for group B streptococcal disease in adults. *Ann Intern Med* 123:415.
12. Farley MM, Harvey RC, Stull T, et al. (1993) A population-based assessment of invasive disease due to group B Streptococcus in nonpregnant adults. *N Engl J Med* 328:1807.
13. Dunne DW, Quagliarello V. (1993) Group B streptococcal meningitis in adults. *Medicine (Baltimore)* 72:1.
14. Bennett, John E., et al. (2015) Streptococcus agalactiae (Group B Streptococcus). In: Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders, pp. 2340-2347. Print.

15. Kaplan EL, Johnson DR, Kuritsky JN. (1983) Rectal colonization by group B beta-hemolytic streptococci in a geriatric population. *J Infect Dis* 148:1120.
16. Casey JI, Maturlo S, Albin J, Edberg SC. (1982) Comparison of carriage rates of group B streptococcus in diabetic and nondiabetic persons. *Am J Epidemiol* 116:704.
17. Manning SD, Neighbors K, Tallman PA, et al. (2004) Prevalence of group B streptococcus colonization and potential for transmission by casual contact in healthy young men and women. *Clin Infect Dis* 39:380.
18. Schwartz B, Schuchat A, Oxtoby MJ, et al. (1991) Invasive group B streptococcal disease in adults. A population-based study in metropolitan Atlanta. *JAMA* 266:1112.
19. Farley MM. (2001) Group B streptococcal disease in nonpregnant adults. *Clin Infect Dis* 33:556.
20. Ellison RT 3rd, McGregor JA. (1987) Recurrent postcoital lower-extremity streptococcal erythroderma in women. Streptococcal-sex syndrome. *JAMA* 257:3260.
21. Gardam MA, Low DE, Saginur R, Miller MA. (1998) Group B streptococcal necrotizing fasciitis and streptococcal toxic shock-like syndrome in adults. *Arch Intern Med* 158:1704.
22. Verghese A, Mireault K, Arbeit RD. (1986) Group B streptococcal bacteremia in men. *Rev Infect Dis* 8:912.
23. Harrison LH, Ali A, Dwyer DM, et al. (1995) Relapsing invasive group B streptococcal infection in adults. *Ann Intern Med* 123:421.
24. Lefevre JC, Lepargneur JP, Bauriaud R, et al. (1991) Clinical and microbiologic features of urethritis in men in Toulouse, France. *Sex Transm Dis* 18:76.
25. Procopiou M, Genné D, Abbet P, et al. (1998) Acute prostatitis with prostatic abscess caused by group B *Streptococcus*. *Clin Infect Dis* 27:403.
26. Munoz P, Coque T, Rodriguez Creixems M, Bernaldo de Quiros JC, Moreno S, Bouza E. (1992) Group B *Streptococcus*: a cause of urinary tract infection in nonpregnant adults. *Clin Infect Dis* 14:492-496.
27. Sendi P, Christensson B, Uçkay I, et al. (2011) Group B streptococcus in prosthetic hip and knee joint-associated infections. *J Hosp Infect* 79:64-69.
28. Nolla JM, Gómez-Vaquero C, Corbella X, et al. (2003) Group B streptococcus (*Streptococcus agalactiae*) pyogenic arthritis in nonpregnant adults. *Medicine (Baltimore)* 82: 119-128.
29. García-Lechuz JM, Bachiller P, Vasallo FJ, et al. (1999) Group B streptococcal osteomyelitis in adults. *Medicine (Baltimore)* 78:191-199.

30. Vartian CV, Septimus EJ. (1991) Tricuspid valve group B streptococcal endocarditis following elective abortion. *Rev Infect Dis* 13:997.
31. Scully BE, Spriggs D, Neu HC. (1987) *Streptococcus agalactiae* (group B) endocarditis--a description of twelve cases and review of the literature. *Infection* 15:169.
32. Lerner PI, Gopalakrishna KV, Wolinsky E, et al. (1977) Group B streptococcus (*S. agalactiae*) bacteremia in adults: analysis of 32 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 56:457-473.
33. Sambola A, Miro JM, Tornos MP, et al. (2002) *Streptococcus agalactiae* infective endocarditis: analysis of 30 cases and review of the literature, 1962-1998. *Clin Infect Dis* 34:1576.
34. Rollán MJ, San Román JA, Vilacosta I, et al. (2003) Clinical profile of *Streptococcus agalactiae* native valve endocarditis. *Am Heart J* 146:1095.
35. Wilder-Smith E, Chow KM, Kay R, et al. (2000) Group B streptococcal meningitis in adults: recent increase in Southeast Asia. *Aust N Z J Med* 30:462.
36. Domingo P, Barquet N, Alvarez M, et al. (1997) Group B streptococcal meningitis in adults: report of twelve cases and review. *Clin Infect Dis* 25:1180.
37. Deziel PJ, McGuire N, Brown PD. (2000) Group B streptococcal meningitis complicating elective abortion: report of 2 cases. *Clin Infect Dis* 31:E23.
38. Lee SY, Chee SP. (2002) Group B *Streptococcus* endogenous endophthalmitis: case reports and review of the literature. *Ophthalmology* 109:1879.
39. Nagaraja V, Stewart TE, Mackay SG, et al. (2015) Supraglottitis due to group B streptococcus in an adult with IgG4 and C2 deficiency: a case report and review of the literature. *Laryngoscope* 125:852.
40. Muñoz P, Llancaqueo A, Rodríguez-Créixems M, et al. (1997) Group B streptococcus bacteremia in nonpregnant adults. *Arch Intern Med* 157:213.
41. Wang YH, Chen HM, Yang YH, et al. (2014) Clinical and microbiological characteristics of recurrent group B streptococcal infection among non-pregnant adults. *Int J Infect Dis* 26:140.
42. Tettelin H, Massignani V, Cieslewicz MJ, et al. (2002) Complete genome sequence and comparative genomic analysis of an emerging human pathogen, serotype V *Streptococcus agalactiae*. *Proc Natl Acad Sci U S A* 99:12391.
43. Fernandez M, Hickman ME, Baker CJ. (1998) Antimicrobial susceptibilities of group B streptococci isolated between 1992 and 1996 from patients with bacteremia or meningitis. *Antimicrob Agents Chemother.* 42(6):1517–1519.